



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Amélie CACHOT

Titulaire d'un Master en biologie médicale de l'Université de Lausanne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

**Lymphocytes T CD4 cytotoxique :
un nouveau candidat pour l'immunothérapie
humaine contre le cancer**

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pedro ROMERO

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 23 août 2019 à 16h00

Salle B301, CLE, Ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

08.08.2019

Lymphocyte T CD4 cytotoxique : un nouveau candidat pour l'immunothérapie humaine contre le cancer

Amélie Cachot

Les lymphocytes T CD8 ont été les principales cibles de l'immunothérapie anticancéreuse jusqu'à présent, cependant les lymphocytes T CD4 émergent comme des acteurs clés de l'immunité antitumorale. Les lymphocytes T CD4 polarisés Th1 infiltrant les tumeurs ont été associés à un bon pronostic dans de nombreuses tumeurs, tandis que l'infiltration par les lymphocytes Th2, Th17 et les lymphocytes T CD4 régulateurs a été corrélée à un mauvais pronostic, à quelques exceptions près. Fait intéressant, un sous-ensemble de lymphocytes T CD4 à potentiel cytolytique a été décrit dans le contexte de certaines infections virales. Cependant, l'existence et la pertinence de lymphocytes T CD4 cytolytique dans l'immunité antitumorale restent largement inexplorées.

Par conséquent, ce projet vise à effectuer une caractérisation approfondie de ces cellules tant sur le plan phénotypique que fonctionnel, à un niveau polyclonal et antigène-spécifique chez des patients atteints de cancer.

En utilisant des multimers peptide-CMH de classe II, nous avons isolé des cellules CD4 T spécifiques à différents antigènes tumoraux à partir d'échantillons de sang et de tissus de patients cancéreux, soit après une phase d'expansion *in vitro* ou directement *ex-vivo*. Cette technologie nous a permis la génération de clones T CD4 spécifiques aux antigènes NY-ESO-1₈₇₋₉₉/DR7, MAGE-A3₁₁₁₋₁₂₅/DP4 et MAGE-A3₂₄₃₋₂₅₈/DP4.

La caractérisation fonctionnelle de ces clones a révélé une activité cytotoxique directe contre les tumeurs, dépendante de granzymes et de l'expression de MHC de classe II. L'interrogation d'ensembles de données de séquençage d'ARN unicellulaires provenant de lymphocytes T infiltrant la tumeur, a désigné PD-1 et SLAMF7 comme étant co-exprimés avec des gènes liés à des médiateurs cytotoxiques au sein des lymphocytes T CD4, plaçant pour leur pertinence fonctionnelle *in vivo*.

Enfin, l'inhibition *in vitro* de l'axe PD-1/PD-L1 semble libérer la capacité cytolytique de certaines cellules CD4 T spécifiques de la tumeur, alors que ce traitement n'a eu qu'un faible impact sur leur sécrétion de cytokines.

Bien qu'il reste à élucider davantage les facteurs et les voies impliqués dans la production et le maintien des lymphocytes CD4 T cytolytiques humains, ces observations, ainsi que des rapports récents mettant en corrélation l'expression du CMH de classe II avant le traitement et la réponse clinique post-traitement avec un anticorps anti-PD-1 dans des patients atteints de mélanome, ouvrent un potentiel translationnel intéressant aux cellules CD4 T cytolytiques en immunothérapie du cancer.